



STABLE AQUEOUS SOLUTION OF ALPHA-TOCOPHEROL PHOSPHORIC ESTER

Publication number: JP59044375 (A)	Also published as:
Publication date: 1984-03-12	 JP3032558 (B)
Inventor(s): OGATA KAZUMI; MATSUURA TAKAKO	 JP1669185 (C)
Applicant(s): SENJU PHARMA CO	
Classification:	
- International: A61K31/665; A61K9/08; C07D311/72; C07F9/655; A61K31/665; A61K9/08; C07D311/00; C07F9/00; (IPC1-7): C07D311/72	
- European:	
Application number: JP19820155637 19820906	
Priority number(s): JP19820155637 19820906	

Abstract of JP 59044375 (A)

PURPOSE: The titled aqueous solution improving clouding, useful for improving peripheral circulation, etc., obtained by adding a nonionic surface active agent to a solution having a specific pH, wherein an alpha-tocopherol phosphoric ester is dissolved as a pharmaceutically acceptable water-soluble salt.

CONSTITUTION: A stable aqueous solution of alpha-tocopherol phosphoric ester, wherein an alpha-tocopherol phosphoric ester is dissolved as a pharmaceutically acceptable water-soluble salt (e.g., alkali metal salt), having 3-9pH, preferably 5-8pH, containing a nonionic surface active agent. The nonionic surface active agent has preferably 11-20HLB. The amount of it used is >15(W/W), preferably >100(W/W) based on alpha-tocopherol phosphoric ester. Defects such as clouding, etc. with respect to pharmaceutical manufacturing, obstacles in the preparation of an aqueous solution of hydrophilic alpha-tocopherol, caused by the adjustment of concentration or pH, can be improved.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

④ 日本国特許庁 (JP) ⑤ 特許出願公開
⑥ 公開特許公報 (A) 昭59-44375

⑦ Int. Cl.³
C 07 D 311/72

識別記号 庁内整理番号
7169-4C

⑧ 公開 昭和59年(1984)3月12日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑨ α-トコフェロールリン酸エステルの安定な水溶液

-402

⑩ 発明者 松浦多佳子
京都市西京区桂南箕町117
⑪ 出願人 千寿製薬株式会社
大阪市東区平野町3丁目6番地の1
⑫ 代理人 弁理士 竹内卓

⑬ 特 願 昭57-155637
⑭ 出 願 昭57(1982)9月6日
⑮ 発 明 者 緒方一英
豊中市東豊中町5丁目2番139

明 細 書

1. 発明の名称

α-トコフェロールリン酸エステルの安定な水溶液

2. 特許請求の範囲

1 α-トコフェロールリン酸エステルが薬学的に許容される水溶液塩として溶解し、その pH が 3 ないし 9、好ましくは 5 ないし 8、であり、かつ非イオン性界面活性剤が添加されていることを特徴とする α-トコフェロールリン酸エステルの安定な水溶液。

2 薬学的に許容される水溶液塩がアルカリ金属塩である特許請求の範囲第 1 項記載の水溶液。

3 非イオン性界面活性剤が 1 1 ないし 2 0 の HLB を有する特許請求の範囲第 1 項記載の水溶液。

4 α-トコフェロールリン酸エステルに対する非イオン性界面活性剤の量が 1 5 (W/W) % 以上、好ましくは 3 0 (W/W) % 以上である特許請求の範囲第 1 項記載の水溶液。

5 等張化剤として糖類もしくはアルコール類の

少くとも一つが加えられた特許請求の範囲第 1 項記載の水溶液。

6 α-トコフェロールリン酸エステルのアルカリ金属塩を水に溶解し、その pH を 3 ないし 9 に調整すると共に非イオン性界面活性剤を添加して得られる特許請求の範囲第 1 項記載の水溶液。

3. 発明の詳細な説明

本発明は α-トコフェロールリン酸エステルの安定な水溶液に関する。

α-トコフェロールは末梢血行を良くし、手足のしびれや冷え、しもやけ、更年期障害などの治療に効果を示す。また、近年白内障などにも効果が見られるとされている。

α-トコフェロールは小児尿芽などに多く含まれる油状物で、そのアセテート、ニコチネート、サクシネートのカルシウム塩などはすべて親水性で水溶性ではない。

本発明者らは α-トコフェロールの水溶液を得るためにそのリン酸エステルに着目した。α-トコフェロールリン酸エステルは前述の形態では水

に溶解し難いが、そのジナトリウム塩は水に溶解する。しかしながら、それは塩化ナトリウムのような塩類により水溶液から塩析されるばかりでなく、0.5 (W/V) 程度の濃度に水に溶解すると pH 約 10.5 を示し注射剤や点眼剤としては好ましくない。また、生理的 pH に近づけるために、その水溶液に酸を加えて pH 7 付近にし、室温に放置するかまたは凍結後融解させると粘性が増加し、かつ自凝化するので製剤上好ましくない。

本発明者らはこれらの欠点を克服すべく研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

本発明は、 α -ナフトコフエロールリン酸エステルが薬学的に許容される水溶性塩として溶解し、その pH が 3 ないし 9、好ましくは 4 ないし 8 であり、かつ非イオン性界面活性剤が添加されていることを特徴とする α -ナフトコフエロールリン酸エステルの安定な水溶液である。

α -ナフトコフエロールリン酸エステルの薬学的に許容される水溶性塩としては α -ナフトコフエロールリン酸エステルと薬学的に無害な塩基とから形成

される水溶性塩が用いられ、その例としてはアルカリ金属塩、好ましくは、ナトリウム塩やカリウム塩が挙げられる。所望により、他のアルカリ金属塩、たとえば、リチウム塩を用いてもよい。

上記の水溶性塩は塩の形で単離されたものを水に加えて水溶液としてもよいが、 α -ナフトコフエロールリン酸エステルと塩基とを水中で反応させて得られる塩の水溶液をそのまま用いてもよい。

水溶液中における α -ナフトコフエロールリン酸エステルの好ましい濃度は 0.01 ~ 5 (W/V) 程度である。

水溶液の pH は 3 ないし 9、好ましくは 4 ないし 8 の範囲に選ばれる。そのためには、必要に応じて、塩酸、酢酸のような酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムのようなアルカリを用いて pH を調整する。 α -ナフトコフエロールリン酸エステルを水中で塩基と反応させて水溶性塩の水溶液を得る場合、塩基として、たとえば、水酸化ナトリウムを用いて上記の範囲内の所望の pH に調整すれば、その pH を有する α -ナフトコフエロールリン酸エス

テルのナトリウム塩水溶液が得られる。また、 α -ナフトコフエロールリン酸エステルのジナトリウム塩を水に溶解すると、前記のように比較的高い pH をもつ水溶液が得られるので、これに酸、たとえば塩酸を加えて所望の pH に調整してもよい。

非イオン性界面活性剤は現在種々の型のものが入手可能であるが、本発明においては HLB 11 ないし 20 のものを用いるのが好ましい。非イオン性界面活性剤の好ましい型としては、たとえば、ポリオキシエチレン高級脂肪酸エステルのようなポリオキシ低級アルキレンエステル型、高級脂肪酸アルコールポリオキシエチレンエーテルやアルキルフェニールポリオキシエチレンエーテルのようなポリオキシ低級アルキレンエーテル型、ソルビトもしくはソルビタンのような多価アルコールもしくはその脱水物の一部の水溶性がポリオキシエチレンエーテルを形成し他の水溶性が高級脂肪酸とエステルを形成するものやひまし油のポリオキシエチレン誘導体のようなエーテルエステル型などが挙げられる。

非イオン性界面活性剤は α -ナフトコフエロールリン酸エステルに対して 15 (W/W) 以上 200 (W/W) まで、好ましくは 30 (W/W) 以上 100 (W/W) まで用いるのがよい。界面活性剤の使用量が少な過ぎると安定効果が減少する傾向がある。

α -ナフトコフエロールリン酸エステルは α -ナフトコフエロールより誘導できる。その合成の態様を次に示す。

〔 α -ナフトコフエロールリン酸エステルの合成〕

オキシ三塩化リン (POCl₃) 6.12g をベンゼン 50 ml に溶かし冷却して置き、これに D.L.- α -ナフトコフエロール 8.6g およびピリジン 8.5g をベンゼン 50 ml に溶かした混液を攪拌下に滴下させた後、室温にちどして 3 時間かきまぜる。つぎに、これを冷却下で水 1 ml を加え、30 分間かきまぜた後、析出した塩酸ピリジンをろ過後、ベンゼンを留去し、残液状物を酢酸エチルで抽出し、1 発の塩酸および水で洗い、乾燥剤炭酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチルを留去する。残液

状物を1〜2倍の水酸化ナトリウムに溶かし、不溶物があればセライトを用いてろ過し、溶液に塩化ナトリウムを加えて析出する白色沈降物をろ取し、これをアセトンでよく洗って脱水させ、乾燥後、水に溶かしてろ過し、ろ液に塩酸を加えて酢酸エチルで抽出し、水で洗って、乾燥剤でナトリウムで乾燥後、酢酸エチルを留去させると淡黄色の油状物（放置すると結晶）約1gを得る。これを石油エーテルまたはn-ヘキサンから再結晶させる。

〔α-トコフェロールリン酸エステル二ナトリウム塩の製造〕

上記のα-トコフェロールリン酸エステル5gを水10mlにサスペンドして置き、これに10%水酸化ナトリウム液を加えて溶かし、pHが11.5になるように調整し、これに塩化ナトリウム約40gを加えて析出する白色沈降物をろ取し、アセトン次いでエーテルで十分洗って乾燥させる。約4.5gを得る。

本発明の効果は顕著である。その例として、試

験処方例1・2によるα-トコフェロールリン酸エステルナトリウムの水溶液に非イオン界面活性剤を加えて凍結10時間後に凍解させた場合における、その外観変化を表1・2・3に示す。

試験処方例1.

α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム

α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム	0.5 (w/v) %
マニトール	5.0 "
非イオン界面活性剤	0.1 "
酢酸 (pH調整剤)	適量
結晶精製水	全量 100 "

pH 7

表1. 試験処方例1における外観

非イオン界面活性剤	HLB	凍結溶解後の外観
POE20キラルフェニルエーテル	11.5	—
POE20/ニルフェニルエーテル	20.0	—
POE20テトラフェニルエーテル	14.5	—
POE(40)モノステアレート	17.5	—
POE(40)ソルビトールテトラステアレート	12.5	—
POE(60)硬化ヒマシ油	14.0	—
POE20ソルビタンモノステアレート	15.0	—
無添加		41

試験処方例2.

α-トコフェロールリン酸エステル二ナトリウム

	全量 (w/v) %
マニトール	5 "
POE20ソルビタンモノステアレート	各適量 "
酢酸 (pH調整剤)	適量
結晶精製水	全量 100 "

表2. pH 7における試験処方例2の外観

α-トコフェロールリン酸エステル二ナトリウム濃度 (w/v) %	POE20/ニルフェニルエーテル濃度 (w/v) %	POE20/テトラフェニルエーテル濃度 (w/v) %	POE20/モノステアレート濃度 (w/v) %	POE20/ソルビタンモノステアレート濃度 (w/v) %		
0	0.01	0.03	0.05	0.1	0.2	0.3
0.1	++	+	—	—	—	—
0.3	++	++	++	+	—	—
0.6	++	++	++	++	+	—
1.0	++	++	++	++	++	+

表3. α-トコフェロールリン酸エステル二ナトリウム 0.6 (w/v) %における pH 並びに POE20ソルビタンモノステアレートの影響

pH	POE20ソルビタンモノステアレート濃度 (w/v) %				
	0	0.05	0.1	0.2	0.3
10	—	—	—	—	—
9	++	—	—	—	—
8	++	++	—	—	—
7	++	++	—	—	—

P.O.Eはポリエキシエチレンの略で()内の数字は付加モル量を示す。

外観判定の例、井、十の順に濁度度は軽微となり、一は透明を示す。

表1では各種非イオン界面活性剤0.1 (w/w)の添加量で自乳化に効果を示し、表2はpH 7におけるカークフエーロールリン酸エステルニナトリウムの濃度とP.O.Eカソルピタンモノステアレートとの濃度との関係を示したものでカークフエーロールリン酸エステルニナトリウム(濃度)に対して非イオン界面活性剤が約3.0 (w/w)を以て効果があることがわかった。

また、表3はpHによる変化と界面活性剤の濃度を示したものである。すなわち、pH 1.0では界面活性剤無添加でも透明性を維持出来るが、注射剤、点眼剤などでは刺激の面を考えると好ましくない。また、カークフエーロールリン酸エステル同一濃度でpH 9、8、7を比較するとpHが悪くなるほど界面活性剤が多く必要であることがわかった。

以上の配合を無菌が過し、無菌的に2ml用無色アンブルに2mlずつ充填して密閉し、密閉内用注射剤とする。

実施例2 点眼剤

カークフエーロールリン酸エステル	0.1g
マンニトール	5.0g
P.O.E(20)カソルピタンモノステアレート	0.05g
エチル酸ナトリウム	0.01g
5%水酸化ナトリウム(pH調整剤)	適量
精製ベンザルコニウム	0.007g
精製精製水	全量 1.00ml
(pH 7.2に調整する)	

以上の配合を無菌が過し、無菌的に1.0mlずつ点眼ビンに充填、密閉して点眼剤とする。

実施例4 化眼水

カークフエーロールリン酸エステル	0.5g
P.O.E(60)硬化ヒマシ油	0.5g
グリセリン	4.0g

以下に実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例1 注射剤

カークフエーロールリン酸エステルニナトリウム	0.5g
ブドウ糖	5.0g
P.O.Eカソルピタンモノステアレート	0.3g
酢酸(pH調整剤)	適量
注射用蒸留水	全量 1.00ml
(pH 7.0に調整する)	

以上の配合を無菌が過し、無菌的に2ml用無色アンブルに2mlずつ充填して密閉し、密閉内用注射剤とする。

実施例2 注射剤

カークフエーロールリン酸エステルニナトリウム	2.0g
ブドウ糖	5.0g
P.O.E(60)硬化ヒマシ油	1.0g
酢酸(pH調整剤)	適量
注射用蒸留水	全量 1.00ml
(pH 7.0に調整する)	

クエン酸	0.1g
パラオキシ安息香酸ナトリウム	0.1g
エタノール	1.50ml
5%水酸化ナトリウム(pH調整剤)	適量
精製精製水	全量 1.00ml
(pH 5.0に調整する)	

以上の配合を無菌が過し、1.00ml用の化眼水用ビンに充填、密閉し、化眼水として用いる。

実施例5 ドリンク剤

カークフエーロールリン酸エステル	0.1g
L-アスコルビン酸	0.5g
クエン酸	0.2g
クウリン	1.0g
イノシット	0.5g
ニコチン酸アミド	0.03g
ハチミツ	5.0g
P.O.E(40)モノステアレート	0.1g
5%水酸化ナトリウム(pH調整剤)	適量
精製精製水	全量 1.00ml
(pH 3.0に調整する)	

以上の記載を無効に過し、無効的に100%の
ドリンク用ビンに充填、密栓し、ドリンク剤とす
る。

実施例6 シロップ剤

α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム	3.0g
POE(40)モノステアレート	1.0g
ソルビトール70(w/v)液	7.5ml
酢酸(pH調整剤)	適量
パラオキシ安息香酸メチル	0.25g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.12g
滅菌精製水	全量

(pH6.5に調整する)

以上の記載を無効に過し、無効的に50%のガ
ラスビンに充填、密栓し、シロップ剤とする。

代理人 菅野士 竹内 卓

手続補正書(方式)

昭和57年12月13日

特許庁長官殿

- 事件の表示
昭和57年特許第15563号
- 発明の名称
α-トコフェロールリン酸エステルの安定な水溶液
- 補正をする者
事件との関係 特許出願人
住所 大阪府大阪市東区平野町3丁目5番地の1
名称 千寿堂株式会社
代表者 吉田 邦子
- 代理人
菅野士 竹内 卓
電話 大阪市内電話37116(高松) 37116(大阪)
電報 大阪(06) 371-5555(代)
- 補正の日の付
昭和57年11月12日
(発送日、昭和57年11月30日付)
- 補正により増加する発明の数 0
- 補正の請求 願出の発明者(発明者)の住所の補正
- 補正の内容 願出のとおり

表1. 試験処方例1における外観

非イオン界面活性剤	HLB	凝結溶解後の外観
POE10オクタデシルエーテル	11.5	—
POE12ノニルエーテル	20.0	—
POE14ラウリルエーテル	14.5	—
POE(40)モノステアレート	17.5	—
POE(40)ソルビトールテトラオレート	12.5	—
POE(60)硬化ヒマシ油	14.0	—
POE20ノルビタンモノオレート	15.0	—
無添加		+

試験処方例2

α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム

	各濃度(w/v)%
マンニトール	5
POE20ノルビタンモノオレート	各濃度
酢酸(pH調整剤)	適量
滅菌精製水	全量

表2. pH7における試験処方例2の外観

α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム濃度(w/v)%	POE20ノルビタンモノオレート濃度(w/v)%	外観
0	0.01 0.03 0.05 0.1 0.2 0.3	—
0.1	—	+
0.3	—	++
0.5	—	+++
1.0	—	++++

表3. α-トコフェロールリン酸エステルナトリウム0.6(w/v)%におけるpH範囲にPOE20ノルビタンモノオレートの影響

pH	POE20ノルビタンモノオレート濃度(w/v)%				
	0	0.05	0.1	0.2	0.3
10	—	—	—	—	—
9	+	—	—	—	—
8	++	++	—	—	—
7	+++	++	—	—	—

昭 62. 9. 2 発行

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和57年特許願第155637号(特開昭59-14375号、昭和59年1月12日発行 公開特許公報 59-144号掲載)については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3(2)

Int. Cl. 1	識別記号	庁内整理番号
C07D311/72		6971-4C

(自発) 手続補正書

特許庁長官宛 昭和61年5月22日

1. 事件の表示

昭和57年特許願第155637号

2. 発明の名称

α-トコフェロールリン酸エステル
の安定な水溶液

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区平野町

3丁目6番地の1

氏名 千寿製薬株式会社

代表者 吉田 祥二

4. 代理人 〒541 ☎(06) 202-5858

住所 大阪市東区北浜4の46万成ビル

氏名 (6249) 竹内 卓

5. 補正命令の日付 (自発)

6. 補正の対象 明細書の「発明の詳細な説明」
の欄

7. 補正の内容 別紙の通り

方式 (三)
併発

補正の内容

1. 明細書第10頁、表3の表中の末行(pH7
の行)の「++」の隣の「-」を「+」に訂正し
ます。

2. 同第15頁、9行目の「0.28g」を「0.0
28g」に、10行目の「0.12g」を「0.0
12g」にそれぞれ訂正します。 以上